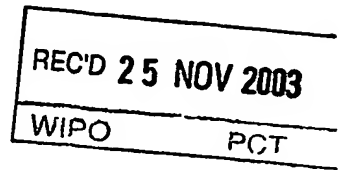


PCT/CN03/00849

证 明



本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003 06 16

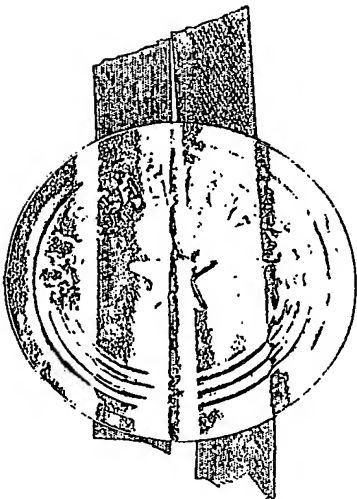
申 请 号： 03 1 48883.8

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 含N-苯基吡唑类药物的兽用长效注射剂

申 请 人： 王玉万

发明人或设计人：王玉万；潘贞德；戴晓曦



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王 荣 川

2003 年 10 月 22 日

权 利 要 求 书

1、含 N-苯基吡唑衍生物的兽用长效注射剂，其特征在于制剂组成为：

- a、N-苯基吡唑类化合物 1~30 % (W/V)
- b、甘油三乙酸酯或辛-癸酸甘油三酯 至 100 % (V/V)
- c、还可加入二甲基乙酰胺、N-甲基-吡咯烷酮、甲醛缩甘油、非离子表面活性剂和局部止痛剂

2、按权利要求 1 所述的制剂，其特征在于优选的 N-苯基吡唑类化合物为氟虫腓，优选用氟虫腓制备如下制剂：

- a、氟虫腓 2~20 % (W/V)
- b、二甲基乙酰胺或 N-甲基-吡咯烷酮 0~25 % (V/V)
- c、苯甲醇 1 % (V/V)
- d、甘油三乙酸酯 至 100 % (V/V)

3、按权利要求 2 所述的制剂，其特征在于优选的制剂组成为：

- a、氟虫腓 10 % (W/V)
- b、苯甲醇 1 % (V/V)
- c、甘油三乙酸酯 至 100 % (V/V)

4、含 N-苯基吡唑衍生物的兽用长效注射剂，其特征在于制剂组成为：

- a、N-苯基吡唑类化合物 1~20 % (W/V)
- b、二甲基硅油 至 100 % (V/V)
- c、还可加入氢化蓖麻油、非离子表面活性剂、局部止痛剂。

5、按权利要求 4 所述的制剂，其特征在于优选的 N-苯基吡唑类化合物为氟虫腓；优选由氟虫腓制备如下制剂：

- (1) 制剂组成：
 - a、氟虫腓 1~15 % (W/V)
 - b、氢化蓖麻油 0.2~5.5 % (W/V)
 - c、苯甲醇 1 % (V/V)
 - d、二甲基硅油 至 100 % (V/V)

(2) 制备方法：将氟虫腓和氢化蓖麻油与 1~3 倍的丙酮或乙醇或其它低沸点溶剂混合，于 70~95℃加热，待完全溶（熔）解后，于室温条件下搅拌，待其混

浊或半固化时，加入 3-4 倍量 (W/V) 的二甲基硅油，继续搅拌，或减压搅拌，除去丙酮或乙醇，之后加入剩余的二甲基硅油至终体积，均质化，即得。

6、按权利要求 5 所述的制剂，其特征在于优选的制剂组成及制备方法为：

- (1) 制剂组成：
- | | |
|------------------------------------|-------------|
| a、氟虫腓 | 7 % (W/V) |
| b、氢化蓖麻油 | 1.5 % (W/V) |
| c、苯甲醇 | 1 % (V/V) |
| d、二甲基硅油 (10~100mm ² /S) | 100 % (V/V) |

(2) 制备方法：将氟虫腓与丙酮按 1:1 混合，于 80℃ 左右加热，使之完全溶解，之后与已熔化的氢化蓖麻油混合均匀，于室温磁力搅拌至半固化时，加入相当于氟虫腓 3-4 倍量的 10~100mm²/S 的二甲基硅油，在减压条件下继续搅拌，待丙酮基本除净后，加入苯甲醇和剩余的二甲基硅油至终体积。

7、按权利要求 4 所述的制剂，其特征在于优选的 N-苯基吡啶类化合物为氟虫腓；优选由氟虫腓制备以下制剂：

(1) 制剂组成：

- a、氟虫腓/氢化蓖麻油 (1:0.4~3) 固体分散体微粉 5~30 % (W/V)
b、二甲基硅油 (10~100mm²/S) 至 100 % (V/V)

(2) 制备方法：

制备固体分散体微粉：取氟虫腓与丙酮混合，加热溶解，之后与已熔化的氢化蓖麻油混匀，搅拌至固化，之后干燥或减压干燥，除去丙酮，得含氟虫腓/氢化蓖麻油固体分散体。用机械法粉碎固体分散体，使之细度小于 150 μm，即得含氟虫腓/氢化蓖麻油固体分散体微粉。也可将含溶解的氟虫腓和熔化的氢化蓖麻油混合液与水混合，氢化蓖麻油与氟虫腓即刻凝聚成固体分散体，过滤或离心，取固体分散体，干燥，粉碎，即得。

制剂配制：取以上制备的固体分散体微粉，分散于二甲基硅油中，均质化，即得。

8、按权利要求 7 所述的制剂，其特征在于优选的制剂组成为：

- a、氟虫腓/氢化蓖麻油 (1:1) 固体分散体微粉 10~20 % (W/V)
b、二甲基硅油 (10~100mm²/S) 至 100 % (V/V)

9、按权利要求 4 所述的制剂，其特征在于优选的 N-苯基吡啶类化合物为氟

虫腈：优选以氟虫腈制备以下制剂：

- (1) 制剂组成：
- | | |
|------------------------------------|-----------------|
| a、氟虫腈微粉 | 10~20 % (W/V) |
| b、氢化蓖麻油 | 0.2~1.5 % (W/V) |
| c、二甲基硅油 (10~100mm ² /S) | 至 100 % (V/V) |

(2) 制备方法：取微粉化（细度小于 75 μm）的氟虫腈，分散于占制剂终体积约 50%左右的二甲基硅油中，搅拌，使之均匀分散，之后再加入含氢化蓖麻油的剩余二甲基硅油至终体积，均质化，即得。

10、含氟虫腈的长效注射剂，其特征在于制剂组成及制备方法为：

- 制剂组成：
- | | |
|--------------------|---------------|
| a、氟虫腈 | 3~15 % (W/V) |
| b、二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯烷酮 | 3~15% (V/V) |
| c、1, 2-丙二醇 | 15~25% (V/V) |
| d、氢化蓖麻油 | 0.2~3 % (W/V) |
| e、助悬剂 | 0.3~10% (W/V) |
| f、非离子表面活性剂 | 1~20% (V/V) |
| g、水或水/甘油 | 至 100 % (V/V) |

制备方法：将氟虫腈、氢化蓖麻油在加热条件下用二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯烷酮溶（熔）解，加入或不加入稳定剂（非离子表面活性剂或助悬剂），在快速搅拌条件下冷却，加 1, 2-丙二醇，均质化，加水或水/甘油以及稳定剂（如聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇或羧甲基纤维素钠或非离子表面活性剂等）至终体积，即得。

11、含氟虫腈的长效注射剂，其特征在于制剂组成如下：

- 氟虫腈 3~20% (W/V)；
- 氢化蓖麻油或硬脂酸铝 0.5~2.5% (W/V)；
- 辛-癸酸三甘油酯或植物油至 100% (V/V)；
- 还可加入 20~40% (V/V) 的苯甲酸苄酯。

12、按权利要求 1~11 所述的制剂，其特征在于制剂中还可加入大环内酯类驱虫药组成复方制剂；所述的大环内酯类驱虫药包括：阿维菌素 abamectin、伊维菌素 ivermectin、爱玛菌素 emamectin、艾普瑞菌素 eprinomectin、道拉菌素 doramectin、莫西菌素 moxidectin，它们在制剂中的含量为 0.1~10 % (W/V)。

说明书

含 N-苯基吡唑类药物的兽用长效注射剂

技术领域

本发明描述了一种兽用长效注射剂,组成注射剂的活性成份为 N-苯基吡唑类化合物,优选氟虫腓(Fiprol),组成制剂的分散介质为二甲基硅油、甘油三乙酸酯、辛-癸酸三甘油酯,也可将活性成份与非离子表面活性剂和助悬剂等助剂组合,制备成乳剂或混悬剂。本发明制剂缓释效果好,生物相容性好,适于动物寄生虫病防治。

背景技术

N-苯基吡唑类化合物是一种农用杀虫剂和兽用驱虫剂。其代表如 Fiprol,中文通用名为氟虫腓,也称之为锐劲特(农用)或 Frontline(宠物用)。N-苯基吡唑类化合物的驱(杀)虫机制独特,它是与 γ -氨基丁酸-氯化物通道的 Rdl 亚基互相作用发挥其毒作用的。氟虫腓等 N-苯基吡唑类化合物具有杀节肢动物、植物线虫、蠕虫及抗原虫等活性,氟虫腓等 N-苯基吡唑类化合物的制备方法和制剂的制备与应用在专利 CN1018733B 中有详细的描述。

已商品化的 N-苯基吡唑类化合物为氟虫腓,做为兽用主要用于猫、狗驱杀蠕虫和蚤,也可用它驱杀牛蜱,市售商品有经皮给药的浇泼剂、喷雾剂和注射剂,在 CN1018733B 专利中对含 N-苯基吡唑类化合物的动物用制剂有明确的描述。

本发明是将 N-苯基吡唑类化合物(如氟虫腓)制备成长效注射剂,应用本制剂驱杀寄生虫,一次用药,可维持较长的药效期,如用于猫、狗防治跳蚤感染,一次用药,可维持 2~3 个月或更长。本发明制剂,无论是制剂组合,还是制备方法都不同于专利 CN1018733B 中描述的制剂组合和制备方法,也不同于已市售的商品。

发明内容

1、本发明含 N-苯基吡唑类化合物的兽用长效注射剂,其特征在于制剂组成:

a、N-苯基吡唑类化合物 1~30 % (W/V);

- b、甘油三乙酸酯或辛-癸酸三甘油酯加至 100 % (V/V);
- c、还可加入二甲基乙酰胺、N-甲基-吡咯烷酮、甲醛缩甘油和非离子表面活性剂及局部止痛剂。

优选的 N-苯基吡唑类化合物为氟虫腓，优选由氟虫腓制备如下制剂：

- a、氟虫腓 2~20 % (W/V)
- b、二甲基乙酰胺或 N-甲基-吡咯烷酮 0~25 % (V/V)
- c、苯甲醇 1 % (V/V)
- d、甘油三乙酸酯 至 100 % (V/V)

进一步优选的制剂组成为：

- a、氟虫腓 10 % (W/V)
- b、苯甲醇 1 % (V/V)
- c、甘油三乙酸酯 至 100 % (V/V)

2、含 N-苯基吡唑类化合物的兽用长效注射剂，还可以是如下组成：

- a、N-苯基吡唑类化合物 1~20 % (W/V)
- b、二甲基硅油 至 100 % (V/V)
- c、还可加入氢化蓖麻油、非离子表面活性剂、局部止痛剂。

优选的 N-苯基吡唑类化合物为氟虫腓；优选由氟虫腓制备如下制剂：

(1) 制剂组成：

- a、氟虫腓 1~15 % (W/V)
- b、氢化蓖麻油 0.2~5.5 % (W/V)
- c、苯甲醇 1 % (V/V)
- d、二甲基硅油 至 100 % (V/V)

(2) 制备方法：将氟虫腓和氢化蓖麻油与 1~3 倍的丙酮或乙醇或其它低沸点溶剂混合，于 90℃加热，待完全溶（熔）解后，于室温条件下搅拌，待其混浊或半固化时，加入 3-4 倍量 (W/V) 的二甲基硅油，继续搅拌，或减压搅拌，待丙酮或乙醇除净后，加入剩余的二甲基硅油至终体积，均质化，即得。

进一步优选的制剂组成及制备方法为：

(1) 制剂组成：

- a、氟虫腓 7 % (W/V)

- b、氢化蓖麻油 1.5 % (W/V)
- c、苯甲醇 1 % (V/V)
- d、二甲基硅油 (10~100mm²/S) 至 100 % (V/V)

(2) 制备方法: 将氟虫腈与丙酮按 1:1 混合, 于 80℃左右加热, 使之完全溶解, 之后与已熔化的氢化蓖麻油混合均匀, 于室温磁力搅拌至半固化时, 加入相当于氟虫腈 3-4 倍量的二甲基硅油, 在减压条件下继续搅拌, 待丙酮基本除净后, 加入苯甲醇和剩余的二甲基硅油至终体积。

3、还可用氟虫腈/氢化蓖麻油固体分散体微粉制备长效注射剂, 制剂组成及制备方法如下:

(1) 制剂组成:

- a、氟虫腈/氢化蓖麻油 (1:0.4~3) 固体分散体微粉 5~30 % (W/V)
- b、二甲基硅油 (10~100mm²/S) 至 100 % (V/V)

进一步优化的制剂组成:

- a、氟虫腈/氢化蓖麻油 (1:1) 固体分散体微粉 14~18 % (W/V)
- b、二甲基硅油 (10~100mm²/S) 至 100 % (V/V)

(2) 制备方法:

a、制备固体分散体微粉: 取氟虫腈与丙酮混合, 加热溶解, 之后与已熔化的氢化蓖麻油混匀, 搅拌至固化, 之后干燥或减压干燥, 除去丙酮, 得含氟虫腈/氢化蓖麻油固体分散体。用机械法粉碎固体分散体, 使之细度小于 150 μm, 即得含氟虫腈/氢化蓖麻油固体分散体微粉。也可将含溶解的氟虫腈和熔化的氢化蓖麻油混合液与水混合, 氢化蓖麻油与氟虫腈即刻凝聚成固体分散体, 过滤或离心, 取固体分散体, 干燥, 粉碎, 即得。

b、制剂配制: 取以上制备的固体分散体微粉, 分散于二甲基硅油中, 均质化 (可用胶体磨研磨), 即得。

4、还可以用氟虫腈微粉制备混悬注射剂, 优选的制剂组成及制备方法如下:

(1) 制剂组成:

- a、氟虫腈微粉 10~20 % (W/V)
- b、氢化蓖麻油 0.2~3 % (W/V)
- c、二甲基硅油 (10~100mm²/S) 至 100 % (V/V)

(2) 制备方法：取微粉化（细度小于 $75\mu\text{m}$ ）的氟虫腈，分散于占制剂终体积约 50%左右的二甲基硅油中，搅拌，使之均匀分散，之后再加入含氢化蓖麻油的剩余二甲基硅油至终体积。

5、还可将氟虫腈制备成乳剂或乳悬剂或水悬剂，制剂组成及制备方法如下：

制剂组成：

a、氟虫腈	3~15 % (W/V)
b、聚乙烯吡咯烷酮	3~10% (W/V)
c、二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯烷酮	3~15% (V/V)
d、1, 2-丙二醇	15~25% (V/V)
e、氢化蓖麻油	0~3 % (W/V)
f、非离子表面活性剂	0~20% (V/V)
g、水或水/甘油	至 100 % (V/V)

制备方法：将氟虫腈、氢化蓖麻油在加热条件下用二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯烷酮溶（熔）解，之后加入或不加入非离子表面活性剂，在快速搅拌条件下加水或水/甘油和 1, 2-丙二醇至终体积。

以上所述的制剂中还可加入大环内酯类驱虫药组成复方制剂；所述的大环内酯类驱虫药包括：阿维菌素 abamectin、伊维菌素 ivermectin、爱玛菌素 emamectin、艾普瑞菌素 eprinomectin、道拉菌素 doramectin、莫西菌素 moxidectin，它们在制剂中的含量为 0.1~10 % (W/V)。

具体实施方式

下面用实例予以说明本发明制剂，但实例不限制本发明的范围，本发明的范围与核心内容依据权利要求书加以确定。

实例 1、含 10% 氟虫腈注射液

取氟虫腈 10g，加入 1ml 苯甲醇，在加入甘油三乙酸酯至 100ml。

实例 2、含 10% 氟虫腈/1% 伊维菌素的复方注射液

取氟虫腈 10g，伊维菌素 1g，加入 1ml 苯甲醇，之后加入甘油三乙酸酯至 100ml，即得。

实例 3、含 7% 氟虫腈的长效注射剂

(1) 制剂组成:

- a、氟虫腈 7 % (W/V)
- b、氢化蓖麻油 1.5 % (W/V)
- c、苯甲醇 1 % (V/V)
- d、二甲基硅油 (20mm²/S) 至 100 % (V/V)

(2) 制备方法: 将氟虫腈与丙酮按 1:1 混合, 于 80℃ 左右加热, 使之完全溶解, 之后与已熔化的氢化蓖麻油混合均匀, 于室温磁力搅拌至半固化时, 加入相当于氟虫腈 3-4 倍量的 20mm²/S 的二甲基硅油, 在减压条件下继续搅拌, 待丙酮基本挥发干净后, 加入苯甲醇和剩余的二甲基硅油至终体积。

实例 4、含氟虫腈/氢化蓖麻油固体分散体微粉的长效注射剂

(1) 制剂组成:

- a、氟虫腈/氢化蓖麻油 (1:1) 固体分散体微粉 14 % (W/V)
- b、二甲基硅油 (20mm²/S) 至 100 % (V/V)

(2) 制备方法:

a、制备固体分散体微粉: 取氟虫腈与丙酮按 1:1~1.2 (W/V) 的比例混合, 加热溶解, 之后与已熔化的氢化蓖麻油混匀, 搅拌至固化, 之后干燥或减压干燥, 除去丙酮, 得含氟虫腈/氢化蓖麻油固体分散体。用机械法粉碎固体分散体使之细度小于 100 目 (细度小于 150 μm), 即得含氟虫腈/氢化蓖麻油固体分散体微粉。

b、制剂配制: 取以上制备的固体分散体微粉, 分散于二甲基硅油中, 过胶体磨, 均质化, 即得。

实例 5、含氟虫腈微粉的长效注射剂

(1) 制剂组成:

- a、氟虫腈微粉 10 % (W/V)
- b、氢化蓖麻油 1.5 % (W/V)
- c、二甲基硅油 (20mm²/S) 至 100 % (V/V)

(2) 制备方法: 取微粉化 (细度小于 75 μm) 的氟虫腈, 分散于占制剂终体积约 50% 左右的二甲基硅油中, 搅拌, 使之均匀分散, 之后再加入含氢化蓖麻油的剩余二甲基硅油至终体积, 均质化, 即得。

实例 6、含 7% 氟虫腈的长效水悬剂

制剂组成:

- a、氟虫腈 7 % (W/V)
- b、二甲基乙酰胺 7% (V/V)
- c、1, 2-丙二醇 20% (V/V)
- d、氢化蓖麻油 0.5 % (W/V)
- e、Tween-80 3% (V/V)
- f、聚乙烯吡咯烷酮 5% (W/V)
- e、水/甘油 100 % (V/V)

制备方法: 将氟虫腈、聚乙烯吡咯烷酮、氢化蓖麻油在加热条件下用二甲基乙酰胺溶(熔)解, 在快速搅拌条件下冷却至半固化, 加 1, 2-丙二醇, 研磨, 之后加入非离子表面活性剂和水/甘油至终体积。

实例 7、含 7% 氟虫腈/1% 道拉菌素的长效水悬剂**制剂组成:**

- a、氟虫腈 7 % / 道拉菌素 1% (W/V)
- b、二甲基乙酰胺 7% (V/V)
- c、1, 2-丙二醇 20% (V/V)
- d、氢化蓖麻油 0.5 % (W/V)
- e、Tween-80 3% (V/V)
- f、聚乙烯吡咯烷酮 5% (W/V)
- e、水/甘油 至 100 % (V/V)

制备方法: 将氟虫腈、道拉菌素、聚乙烯吡咯烷酮和氢化蓖麻油在加热条件下用二甲基乙酰胺溶(熔)解, 在快速搅拌条件下冷却至半固化, 加 1, 2-丙二醇, 研磨, 之后加入非离子表面活性剂和水/甘油至终体积。